

Utvärdering av Zontivity på QTc-intervallet

Vorapaxars effekt på QTc-intervallet utvärderades i en noggrann QT-studie och i andra studier. Vorapaxar hade ingen effekt på QTc-intervallet vid engångsdoser på upp till 120 mg.

Klinisk effekt och säkerhet

Zontivity har visats minska frekvensen av ett sammansatt effektmått bestående av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke och akut koronar revaskularisering (UCR).

Den kliniska evidensen för effekten av Zontivity hos patienter med anamnes på hjärtinfarkt, definierad som spontan MI ≥ 2 veckor men ≤ 12 månader dessförinnan, kommer från TRA 2^oP – TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events). TRA 2^oP - TIMI 50 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie utförd på patienter med belägg för eller anamnes på ateroskleros som omfattar det koronara, det cerebrala eller det perifera kärlsystemet. Patienterna randomiserades till att få daglig behandling med 2,5 mg vorapaxarsulfat (n = 13 225) eller placebo (n = 13 224) utöver annan standardbehandling. Studiens primära effektmått var sammansatt av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke och akut koronar revaskularisering. Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke utvärderades som ett sekundärt sammansatt effektmått. Mediantiden för behandling med vorapaxar var 823 dagar (kvartilavstånd: 645-1 016 dagar).

Fynden för det primära sammansatta effektmåttet visar en 3-årig Kaplan-Meier (K-M)-beräknad händelsefrekvens på 11,2 % i Zontivity-gruppen jämfört med 12,4 % i placebogrupper (riskkvot, Hazard Ratio [HR]: 0,88; 95 % konfidensintervall [KI], 0,82 till 0,95; p = 0,001), vilket visar att Zontivity var bättre än placebo vad gäller förebyggande av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller akut koronar revaskularisering.

Fynden för det viktiga sekundära effektmåttet visar en 3-årig K-M-beräknad händelsefrekvens på 9,3 % i Zontivity-gruppen jämfört med 10,5 % i placebogrupper (HR: 0,87; 95 % KI, 0,80 till 0,94; p < 0,001).

Även om studien TRA 2^oP – TIMI 50 inte var utformad för att utvärdera den relativa nyttan med Zontivity i enskilda subgrupper av patienter, var nyttan tydligast hos patienter som rekryterades på basis av en nyligen genomgången hjärtinfarkt, som framgick av anamnes på spontan hjärtinfarkt ≥ 2 veckor men ≤ 12 månader dessförinnan (post-MI- eller PAD-patientpopulationen), utan anamnes på stroke eller TIA. Av dessa patienter fick 10 080 Zontivity (8 458 post-MI och 1 622 PAD) och 10 090 fick placebo (8 439 post-MI och 1 651 PAD) utöver standardbehandling inkluderande trombocythämmande behandling med acetylsalicylsyra och tienopyridin. Av patienterna med MI utan anamnes på stroke eller TIA, fick 21 % acetylsalicylsyra utan tienopyridin, 1 % fick en tienopyridin utan acetylsalicylsyra och 77 % fick både acetylsalicylsyra och en tienopyridin när de rekryterades till studien. Av patienterna med PAD utan anamnes på stroke eller TIA, fick 61 % acetylsalicylsyra utan tienopyridin, 8 % fick en tienopyridin utan acetylsalicylsyra och 27 % fick både acetylsalicylsyra och en tienopyridin när de rekryterades till studien. Hos post-MI- och PAD-patienter var mediantiden för behandling med Zontivity 2,5 år (upp till 4 år). Denna bakgrundsbehandling skulle fortsätta under studien enligt behandlade läkares beslut, som standardbehandling.

Post-MI-patientpopulationen utan anamnes på stroke eller TIA bestod av 88 % kaukasier, 20 % kvinnor och 29 % ≥ 65 års ålder med en medianålder på 58 år och inkluderade patienter med diabetes (21 %) och patienter med hypertoni (62 %). Medianvärdet för kroppsmasseindex var 28.

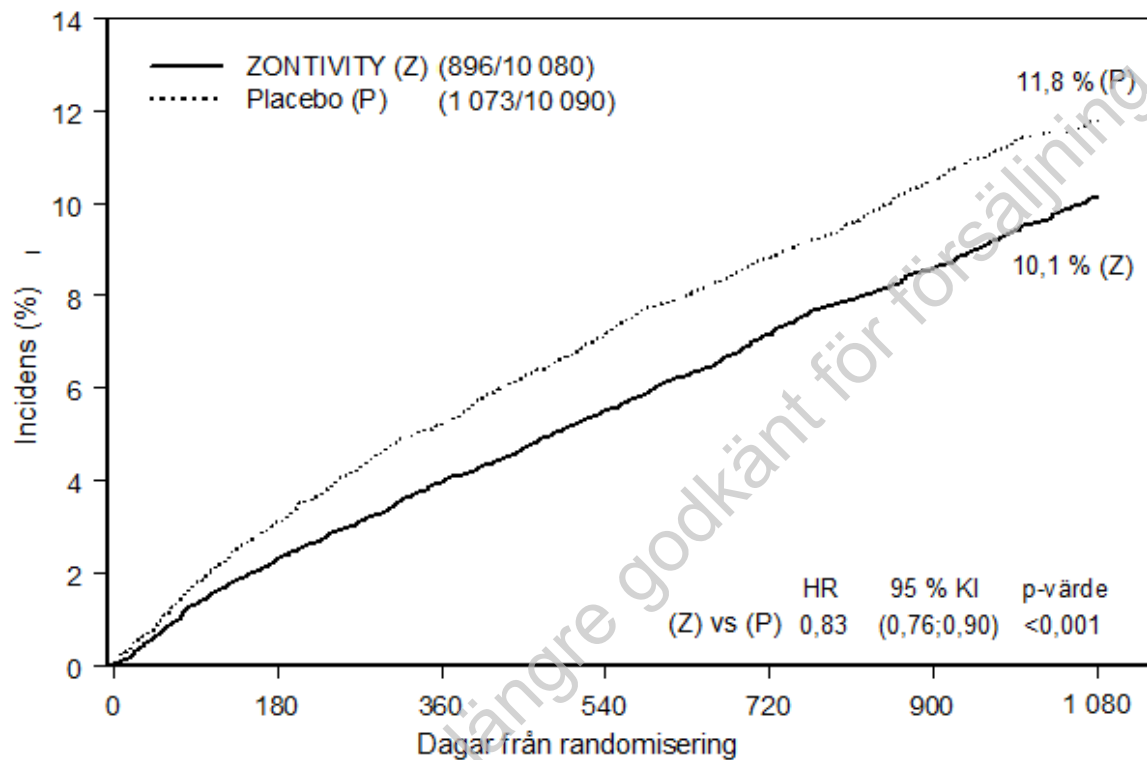
PAD-patientpopulationen utan anamnes på stroke eller TIA var 90 % kaukasier, 29 % kvinnor och 57 % ≥ 65 års ålder med en medianålder på 66 år och inkluderade patienter med diabetes (35 %) och patienter med hypertoni (82 %). Medianvärdet för kroppsmasseindex var 27.

Fynden för det primära sammansatta effektmåttet och det viktiga sekundära sammansatta effektmåttet i kohorten med post-MI- eller PAD-patienter utan anamnes på stroke eller TIA överensstämmer med fynden för den totala populationen (se figur 1 och tabell 4).

Hos patienter med en kvalificerande hjärtinfarkt, sattes Zontivity in minst 2 veckor efter hjärtinfarkten och inom de första 12 månaderna från den akuta händelsen. Effekten var likartad oavsett tid från den kvalificerande hjärtinfarkten till start av behandling med Zontivity.

Vorapaxars behandlingseffekt på det primära och det viktiga sekundära effektmåttet visades vara hållbart och kvarstod under den tid som studien TRA 2°P – TIMI 50 pågick.

Figur 1: Tid till första händelse i form av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller akut koronar revaskularisering hos post-MI- eller PAD-patienter utan anamnes på stroke eller TIA



Antal med risk:						
ZONTIVITY (Z)	9 745	9 502	9 261	7 670	5 394	2 464
Placebo (P)	9 659	9 351	9 087	7 556	5 364	2 467

Tabell 4: Primärt och viktiga sekundära effektmått hos post-MI- eller PAD-patienter utan anamnes på stroke eller TIA

Effektmått	Placebo (n = 10 090)		Zontivity (n = 10 080)		Riskkvot ^{‡,§} (95 % KI)	p- värde [§]
	Patienter med händelser* (%)	K-M % [†]	Patienter med händelser* (%)	K-M % [†]		
Primärt effektmått (kardiovaskulär död/ MI/stroke/UCR)	1 073 (10,6 %)	11,8 %	896 (8,9 %)	10,1 %	0,83 (0,76 – 0,90)	<0,001
Kardiovaskulär död	154 (1,5 %)		129 (1,3 %)			
MI	531 (5,3 %)		450 (4,5 %)			
Stroke	123 (1,2 %)		91 (0,9 %)			
UCR	265 (2,6 %)		226 (2,2 %)			
Viktigt sekundärt effektmått (kardiovaskulär död/ MI/stroke)[§]	851 (8,4 %)	9,5 %	688 (6,8 %)	7,9 %	0,80 (0,73 – 0,89)	<0,001
Kardiovaskulär död	160 (1,6 %)		132 (1,3 %)			
MI	562 (5,6 %)		464 (4,6 %)			
Stroke	129 (1,3 %)		92 (0,9 %)			

* Varje patient räknades endast en gång (första delkomponenthändelse) i summering av komponenterna som bidrog till det primära effektmåttet

† K-M-beräkning vid 1 080 dagar

‡ Riskkvot är Zontivity-gruppen jämfört med placebogruppen

§ Cox proportionella riskmodell med behandling som kovariater och stratifieringsfaktorer (kvalificerande aterosklerotisk sjukdom och planerad användning av tienopyridin)

Hos post-MI- eller PAD-patientpopulationen utan anamnes på stroke eller TIA var kliniska resultatanalyser baserad på multipla förekomster av effektmått (kardiovaskulär död, MI, stroke, allvarlig GUSTO) konstant över tid vid varje utvärderad censorerad tidpunkt (12, 18, 24, 30 och 36 månader) för kumulativa 6-månaders intervaller. (Se tabell 5).

Tabell 5: Multipla händelser av kliniska resultat (kardiovaskulär död/MI/stroke/allvarlig GUSTO*) hos post-MI- eller PAD-patienter utan anamnes på stroke eller TIA

	Placebo n = 10 049	Zontivity n = 10 059	Riskkvot ^{‡,§} (95 % KI)	p-värde [‡]
Randomisering till 12 månader				
Totalt antal händelser	474	401	0,83 (0,73 - 0,95)	0,008
Patienter med endast en händelse	337	269		
Patienter med två händelser	49	47		

	Placebo n = 10 049	Zontivity n = 10 059	Riskkvot ^{†,‡} (95 % KI)	p-värde [‡]
Patienter med ≥ 3 händelser	11	12		
Randomisering till 18 månader				
Totala händelser	703	564	0,79 (0,71 - 0,89)	<0,001
Patienter med endast en händelse	463	361		
Patienter med två händelser	82	67		
Patienter med ≥ 3 händelser	21	21		
Randomisering till 24 månader				
Totala händelser	903	741	0,81 (0,73 - 0,89)	<0,001
Patienter med endast en händelse	554	456		
Patienter med två händelser	114	80		
Patienter med ≥ 3 händelser	34	38		
Randomisering till 30 månader				
Totala händelser	1 070	893	0,82 (0,75 - 0,90)	<0,001
Patienter med endast en händelse	658	524		
Patienter med två händelser	121	102		
Patienter med ≥ 3 händelser	46	48		
Randomisering till 36 månader				
Totala händelser	1 166	987	0,83 (0,76 - 0,91)	<0,001
Patienter med endast en händelse	700	569		
Patienter med två händelser	138	112		
Patienter med ≥ 3 händelser	52	55		

* Omfattar alla händelser av kardiovaskulär död, MI, stroke, allvarlig GUSTO upp till varje tidpunkt som anges i tabellen.

[†] Riskkvot är vorapaxargruppen vs placebogruppern.

[‡] Beräkningar av riskkvot och p-värde baserades på Andersen-Gil-modellen med kovariablerna behandlings- och stratifieringsfaktor (planerad användning av tienopyridin).

En analys av multipla förekomster av verifierade effektmått hos post-MI- eller PAD-patienter utan anamnes på stroke eller TIA tyder på att Zontivity var associerat med en minskning av incidensen av recidiverande händelser.

Hos post-MI- eller PAD-patienter utan anamnes på stroke eller TIA föreföll Zontivity minska frekvensen av fastställd stentrombos (HR 0,71 (0,51 - 0,99) för verifierad "fastställd") jämfört med placebo hos försökspersoner som fick en stent före eller under studien.

Patienter med anamnes på PAD men utan anamnes på stroke eller TIA och som randomiserades till att få vorapaxar hade färre perifera revaskulariseringar (15,4 % jämfört med 19,3 %, 3 års K-M-beräknad frekvens; HR 0,82 [0,71 – 0,94, 95 % KI]; p = 0,005) och färre sjukhusinläggningar orsakade av akut ischemi i extremiteterna (2,0 % jämfört med 3,3 %; HR 0,59 [0,40 – 0,86]; p = 0,007) jämfört med patienterna som randomiserades till att få placebo.

Behandlingseffekten av Zontivity överensstämde med de samlade resultaten för många subgrupper, inklusive kön, ålder, njurinsufficiens, anamnes med diabetes mellitus, tobaksbruk, samtliga behandlingar vid baseline inkluderande tienopyridin, acetylsalicylsyra och statiner.

Bland de patienter som gick med i studien TRA 2°P – TIMI 50 hade de med en ischemisk stroke i anamnesen en högre 3-års K-M-beräknad händelsefrekvens för ICH vid behandling med Zontivity plus standardbehandling (2,7 %) än vid enbart standardbehandling (0,9 %). Hos post-MI- eller PAD-patienter utan anamnes på stroke eller TIA var de 3-åriga K-M-beräknade händelsefrekvenserna för ICH 0,6 % för Zontivity plus standardbehandling och 0,5 % för enbart standardbehandling.

I studien TRACER (Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome), som utfördes på patienter med en NSTEMI (non-ST segment elevation acute coronary syndrome; akuta koronara syndrom utan ST-höjning) som till stor del var naiva för trombocythämmare, uppnådde vorapaxar, givet med en laddningsdos på 40 mg och därefter som underhållsbehandling med 2,5 mg/dag utöver standardbehandling, insatt inom 24 timmar efter NSTEMI, inte det primära effektmåttet (kardiovaskulär död, MI, stroke, akut koronar revaskularisering och recidiverande ischemi med återinläggning på sjukhus) och det fanns en ökad risk för måttlig eller allvarlig blödning enligt GUSTO.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Zontivity för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för förebyggande av arteriell tromboembolism (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av en engångsdos vorapaxarsulfat 2,5 mg absorberas vorapaxar snabbt och maximala koncentrationer uppnås vid en median- t_{max} på 1 timme (intervall: 1 till 2) under fasta. Medelvärdet för vorapaxars absoluta biotillgänglighet för 2,5 mg-dosen av vorapaxarsulfat är 100 %.

Intag av vorapaxar med en fettrik måltid resulterade inte i någon betydelsefull förändring av AUC med en liten (21 %) minskning av C_{max} och fördröjd t_{max} (45 minuter). Zontivity kan tas med eller utan föda. Samtidig administrering av ett aluminiumhydroxid-/magnesiumkarbonatinnehållande antacidum eller en protonpumpshämmare (pantoprazol) påverkade inte vorapaxars AUC utan gav endast små sänkningar av C_{max} . Zontivity kan därför administreras utan hänsyn till samtidig administrering av medel som höjer gastriskt pH (antacida eller protonpumpshämmare).

Distribution

Genomsnittlig distributionsvolym för vorapaxar är cirka 424 liter. Vorapaxar och den cirkulerande aktiva huvudmetaboliten, M20, binds i hög grad ($\geq 99\%$) till humana plasmaproteiner. Vorapaxar binds i hög grad till humant serumalbumin och distribueras inte företrädesvis till erythrocyter.

Metabolism

Vorapaxar elimineras genom metabolism där CYP3A4 och CYP2J2 ansvarar för bildningen av M20, den aktiva cirkulerande huvudmetaboliten och M19, den metabolit som främst påvisas i exkret. Den systemiska exponeringen av M20 är $\sim 20\%$ av exponeringen för vorapaxar.

Eliminering

Den primära elimineringsvägen är via feces och cirka 91,5 % av en radioaktivt märkt dos förutsägs återvinnas i feces jämfört med 8,5 % i urinen. Vorapaxar elimineras primärt i form av metaboliter och inget vorapaxar påvisas i urin. Den skenbara terminala halveringstiden för vorapaxar är 187 timmar (intervall 115-317 timmar) och är likartad för den aktiva metaboliten.

Linjäritet/icke-linjäritet

Vorapaxarexponeringen ökar på ett i stort sett dosproportionellt sätt efter engångsdoser på 1 till 40 mg och upprepade doser på 0,5 till 2,5 mg vorapaxarsulfat. Vorapaxars systemiska farmakokinetik är

linjär, med en ackumulering (6-faldig) som kan förutsägas på basis av data för engångs- till flergångsdoser. Steady state uppnås efter 21 dagar med dosering en gång dagligen.

Särskilda populationer

Effekten av njurfunktionsnedsättning (terminal njursjukdom som behandlas med hemodialys) och leverfunktionsnedsättning på vorapaxars farmakokinetik utvärderades i särskilda farmakokinetiska studier och sammanfattas nedan:

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för vorapaxar är likartad hos patienter med terminal njursjukdom som behandlas med hemodialys och friska försökspersoner. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys som använde data från friska försökspersoner och patienter med aterosklerotisk sjukdom beräknas vorapaxars genomsnittliga AUC vara högre hos patienter med lätt (17 %) eller måttlig (34 %) njurfunktionsnedsättning jämfört med de med normal njurfunktion. Dessa skillnader anses inte vara kliniskt relevanta. Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion, inklusive försökspersoner med terminal njursjukdom. Det finns begränsad terapeutisk erfarenhet hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom. Därför ska Zontivity användas med försiktighet hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för vorapaxar är likartad hos patienter med lätt (Child-Pugh, 5 till 6 poäng) till måttlig (Child-Pugh, 7 till 9 poäng) nedsatt leverfunktion och hos friska patienter. Nedsatt leverfunktion är en riskfaktor för blödning och ska beaktas innan behandling med Zontivity påbörjas. Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Zontivity ska användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Zontivity är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh, 10 till 15 poäng) (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Ålder, kön, vikt och etnicitet tillhörde de faktorer som utvärderades i den populationsfarmakokinetiska modellen för att utvärdera vorapaxars farmakokinetik hos friska försökspersoner och patienter:

Äldre

Farmakokinetiken för vorapaxar är likartad hos äldre, inklusive de ≥ 75 år, och yngre patienter. Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 4,4).

Kön

Beräknat medelvärde för vorapaxars C_{max} och AUC var 30 % respektive 32 % högre hos kvinnor än hos män. Dessa skillnader anses inte vara kliniskt relevanta och ingen dosjustering krävs.

Vikt

Beräknat medelvärde för vorapaxars C_{max} och AUC var 35 % respektive 33 % högre hos patienter med en kroppsvikt < 60 kg jämfört med dem som vägde 60-100 kg. Genom jämförelse beräknas exponeringen för vorapaxar (AUC och C_{max}) vara 19-21 % lägre hos patienter med en kroppsvikt > 100 kg jämfört med dem som väger 60-100 kg. Generellt är en kroppsvikt < 60 kg en riskfaktor för blödning. Zontivity ska användas med försiktighet hos patienter med en kroppsvikt < 60 kg.

Etnicitet

Beräknat medelvärde för vorapaxars C_{max} och AUC var 24 % respektive 22 % högre hos asiatiska patienter jämfört med de för kaukasier. Vorapaxars exponering (AUC och C_{max}) hos patienter med afrikanskt ursprung beräknas vara 17-19 % lägre jämfört med de för kaukasier. Dessa skillnader anses inte vara kliniskt relevanta och ingen dosjustering krävs.

Interaktioner med andra läkemedel

Vorapaxars effekter på andra läkemedel

In vitro-studier av metabolism visar att det inte är troligt att vorapaxar orsakar kliniskt signifikant hämning av CYP1A2, CYP2B6, CYP3A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 hos människa. M20 förväntas inte ha någon kliniskt betydelsefull hämmande effekt på CYP2B6, CYP3A, CYP2C19 eller CYP2D6. Vorapaxar och M20 förutses inte heller ha någon kliniskt betydelsefull hämmande

effekt på OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3 och OCT2. Baserat på *in vitro*-data är det inte troligt att långtidsbehandling med vorapaxar inducerar metabolismen av läkemedel som metaboliseras av viktiga CYP-isoformer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet, karcinogenicitet och fertilitet visade inte några särskilda risker för människa.

I studier av oral allmäntoxicitet på gnagare och apa var de huvudsakliga behandlingsrelaterade fynden hyperplasi i urinblåsa och ureter hos mus, leverkärldromber, lymfoid nekros och retinal vakuolisering hos råtta och fosfolipidos hos alla arter. Fosfolipidos uppträder vid exponeringar i djur som ger godtagbara säkerhetsmarginaler till människa och var reversibel. Den kliniska betydelsen av detta fynd är för närvarande okänd.

Inga missbildningar observerades i embryofetala utvecklingsstudier på råtta och kanin vid exponeringar som var betydligt högre än exponeringen hos människa vid rekommenderad human dos (RHD). Pre- och postnatale studier på råtta visade endast några inkonsekventa utvecklingseffekter vid exponeringar som var tillräckligt högre än exponeringen hos människa vid RHD på 2,08 mg vorapaxar. Den generella nivån för ingen effekt på pre- och postnatale utvecklingseffekter var 5 mg/kg/dag (6,8-gånger [hon-djur] den humana exponeringen vid steady-state vid 2,5 mg/dag).

Vorapaxar hade inga effekter på fertiliteten hos han- och honrättor vid exponeringar som var betydligt högre än exponeringen hos människa vid RHD.

Vorapaxar var inte mutagent eller gentoxiskt i ett batteri av *in vitro*- och *in vivo*-studier.

Vorapaxar förlängde inte blödningstiden hos icke-humana primater när det administrerades ensamt vid 1 mg/kg. Blödningstiden förlängdes något vid administrering av acetylsalicylsyra ensamt eller i kombination med vorapaxar. Kombinationen acetylsalicylsyra, vorapaxar och klopidogrel gav signifikant förlängning av blödningstiden. Transfusion av human trombocytrik plasma normaliserade blödningstiderna med partiell återhämtning av *ex vivo*-trombocyttaggregation inducerad med arakidonsyra men inte inducerad med ADP eller TRAP. Trombocytfattig plasma hade ingen effekt på blödningstiden eller trombocyttaggregationen. (Se avsnitt 4.4.)

Inga vorapaxarrelaterade tumörer observerades i 2-åriga studier på råtta och mus vid orala doser på upp till 30 mg/kg/dag hos råtta och 15 mg/kg/dag hos mus (8,9 respektive 30 gånger den rekommenderade terapeutiska exponeringen hos människa baserat på vorapaxars exponering i plasma för råtta respektive mus).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

laktosmonohydrat
mikrokristallin cellulosa (E460)
kroskarmellosnatrium (E468)
povidon (E1201)
magnesiumstearat (E572)

Filmdragering

laktosmonohydrat
hypromellos (E464)
titandioxid (E171)
triacetin (E1518)

järnoxid, gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningar med 7, 28, 30 och 100 filmdragerade tabletter i blisterkartor av aluminium/aluminium.
Förpackningar med 10 och 50 filmdragerade tabletter i endos-blisterkartor av aluminium/aluminium.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/976/001
EU/1/14/976/002
EU/1/14/976/003
EU/1/14/976/004
EU/1/14/976/005
EU/1/14/976/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 januari 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Schering-Plough Labo N.V.
Industriepark 30
BE-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zontivity 2 mg filmdragerade tabletter
vorapaxar

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 2,08 mg vorapaxar (som vorapaxarsulfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett
7 filmdragerade tabletter
10 x 1 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
50 x 1 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/976/001	7 filmdragerade tabletter
EU/1/14/976/002	10 x 1 filmdragerade tabletter (endos)
EU/1/14/976/003	28 filmdragerade tabletter
EU/1/14/976/004	30 filmdragerade tabletter
EU/1/14/976/005	50 x 1 filmdragerade tabletter (endos)
EU/1/14/976/006	100 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

zontivity

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zontivity 2 mg tabletter
vorapaxar

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MSD

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER - endos

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zontivity 2 mg tabletter
vorapaxar

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MSD

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till patienten

Zontivity 2 mg filmdragerade tabletter vorapaxar

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zontivity är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zontivity
3. Hur du tar Zontivity
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zontivity ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zontivity är och vad det används för

Vad Zontivity är

Zontivity innehåller den aktiva substansen vorapaxar och tillhör en grupp läkemedel som kallas "trombocythämmande läkemedel".

Trombocyter ("blodplättar") är blodkroppar som bidrar till normal levering av blodet. Zontivity hindrar trombocyter från att klibba ihop. Detta minskar risken för att en blodpropp bildas och täpper till artärerna, såsom artärerna i hjärtat.

Vad Zontivity används för

Zontivity används till vuxna som har haft en hjärtinfarkt eller som har en sjukdom som kallas "perifer artärsjukdom" (också känt som dålig cirkulation i benen).

Zontivity används för att minska risken för:

- att få ytterligare en hjärtinfarkt eller stroke
- att dö av en hjärtinfarkt
- att behöva genomgå en akut operation för att öppna upp tilltäppta artärer i hjärtat.

Din läkare kommer också att ge dig instruktioner om acetylsalicylsyra eller klopidogrel (andra trombocythämmande läkemedel) som du kan behöva ta tillsammans med Zontivity.

2. Vad du behöver veta innan du tar Zontivity

Ta inte Zontivity:

- om du någon gång har haft en stroke eller en "mini-stroke" (även kallad "transitorisk ischemisk attack" eller TIA)
- om du har haft en blödning i hjärnan
- om du har en onormal blödning nu, såsom blödning i hjärnan, magen eller tarmen

- om du är allergisk mot vorapaxarsulfat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har en allvarlig leversjukdom.

Om något av det ovanstående stämmer in på dig ta inte Zontivity. Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Zontivity om du är osäker.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Zontivity om du:

- tidigare har haft problem med blödningar
- nyligen har skadats allvarligt eller opererats
- planerar att genomgå en operation, inklusive tandoperation
- någon gång har haft magsår eller små utväxter i tarmen ("tarmpolyper")
- nyligen har haft en blödning från magen eller tarmen
- har aktiv magsårssjukdom
- har lever- eller njurbesvär
- väger mindre än 60 kg
- är äldre än 75 år.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Zontivity om något av det ovanstående stämmer in på dig eller om du är osäker.

Tala om för alla dina läkare och tandläkare att du tar Zontivity. De ska tala med den läkare som forskrev Zontivity till dig innan du genomgår någon operation eller invasiv behandling. Läkaren kan bedöma att behandlingen med Zontivity ska sättas ut före operationen.

Om du får en stroke, "mini-stroke" eller blödning i hjärnan medan du tar Zontivity, bör läkaren avbryta din behandling med Zontivity. Följ läkarens anvisningar om att sluta ta Zontivity.

Användning av trombocythämmande läkemedel, hög ålder eller låg kroppsvikt ökar i allmänhet risken för blödning. Din läkare avgör om detta läkemedel är lämpligt för dig.

Barn och ungdomar

Zontivity rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 års ålder. Detta på grund av att det inte är känt om Zontivity är säkert och fungerar hos barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Zontivity

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Zontivity kan påverka andra läkemedels verkningsätt och andra läkemedel kan påverka hur Zontivity verkar. Ta inte Zontivity om du samtidigt behandlas med prasugrel eller tikagrelor (andra trombocythämmande läkemedel). Om läkare forskriver prasugrel eller tikagrelor, ska du sluta att ta Zontivity och tala med läkaren.

Det är särskilt viktigt att tala om för läkare om du tar:

- itraconazol, ketokonazol, posakonazol (används för att behandla svampinfektioner)
- ritonavir, nelfinavir, indinavir, sakvinavir (används för att behandla hiv, AIDS)
- boceprevir, telaprevir (används för att behandla hepatit C-virusinfektioner)
- karbamazepin, fenytoin (läkemedel mot epilepsi)
- klaritromycin, telitromycin (används för att behandla infektioner)
- rifampicin (används för att behandla tuberkulos och vissa andra infektioner)
- nefazodon (används för att behandla depression)
- antacida och pantoprazol (används för att behandla magbesvär)
- digoxin (används för att behandla hjärtsvikt)
- warfarin, andra blodförtunnande medel som tas via munnen, heparin eller lågmolekylärt heparin (blodförtunnande läkemedel).

Fråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker på om ditt läkemedel finns med i listan ovan.

Håll reda på vilka läkemedel du tar. Skriv upp dem på en lista som du kan visa för läkare och apotekspersonal när du får ett nytt läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel.

Det är inte känt om Zontivity kan skada foster. Du och din läkare beslutar om du ska ta Zontivity.

Tala om för läkaren om du ammar. Detta på grund av att det inte är känt om Zontivity går över till bröstmjolk. Du och din läkare beslutar om du ska ta Zontivity eller amma. Du ska inte göra bådadera.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte troligt att Zontivity påverkar din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Zontivity innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter bör du tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Zontivity.

3. Hur du tar Zontivity

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en tablett via munnen varje dag med eller utan mat.

Det tar minst 7 dagar för Zontivity att börja verka. Din läkare kommer att avgöra om du ska ta Zontivity i mer än 24 månader.

Din läkare kommer att avgöra om du dessutom behöver ta läkemedel som innehåller acetylsalicylsyra, klopidogrel, eller båda, samtidigt som du tar Zontivity.

Om du har tagit för stor mängd av Zontivity

Om du har tagit för stor mängd av Zontivity, tala omedelbart med en läkare eller uppsök sjukhus. Ta med dig läkemedelsförpackningen. Du kan löpa ökad risk att drabbas av blödningar.

Om du har glömt att ta Zontivity

- Om du glömmet en dos, ska du ta den så snart du kommer ihåg det. Men om det är mindre än 12 timmar till nästa dos, ska du hoppa över den glömda dosen.
- Ta inte dubbel dos (två doser samtidigt) för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Zontivity

- Sluta inte att ta Zontivity utan att först tala med den läkare som förskrev det till dig.
- Ta Zontivity regelbundet och så länge som din läkare fortsätter att förskriva det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta läkare omedelbart om du får något av dessa symtom eller en stroke, vilket är ovanligt:

- plötslig domning eller svaghet i en arm, ett ben eller i ansiktet, särskilt om bara ena sidan av kroppen drabbas
- plötslig förvirring, svårighet att tala eller att förstå andra
- plötslig svårighet att gå eller försämrad balans eller koordinationsförmåga
- plötslig yrsel eller plötslig svår huvudvärk utan känd orsak.

Allvarlig blödning är ovanligt men kan vara livshotande. Kontakta läkare omedelbart om du får något av följande tecken eller symtom på blödning medan du tar Zontivity:

- blödning som är kraftig eller som du inte kan stoppa
- oväntad blödning eller blödning som varar länge
- rosa, röd eller brun urin
- kräkning som innehåller blod eller som liknar kaffesump
- röd eller svart avföring (ser ut som tjära)
- upphostning av blod eller blodkoagel.

Andra eventuella biverkningar

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- näsblod
- blåmärken.

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- lågt antal röda blodkroppar (anemi)
- blödande tandkött
- blödning i ögat
- kraftigare blödning än normalt från sår
- dubbelseende
- inflammation i magen.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zontivity ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter Utg.dat/EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är vorapaxarsulfat. Varje tablett innehåller 2,08 mg vorapaxar (som vorapaxarsulfat).

- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna: laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa (E460), kroskarmellosnatrium (E468), povidon (E1201), magnesiumstearat (E572).

Filmdragering: laktosmonohydrat, hypromellos (E464), titandioxid (E171), triacetin (E1518), gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tabletterna är gula, ovala, filmdragerade tabletter, storlek 8,48 mm x 4,76 mm, med "351" på ena sidan och MSDs logotyp på den andra sidan.

Förpackningsstorlekar

Förpackningar med 7, 28, 30, och 100 tabletter i blisterkartor av aluminium.

Förpackningar med 10 och 50 tabletter i endos-blisterkartor av aluminium.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire
EN11 9BU
Storbritannien

Tillverkare

S-P Labo NV
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 299 8700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com.

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.emea.europa.eu>